

Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	БУПРІНОЛ, таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	Ні Препарат відповідає визначенню генеричних лікарських засобів відповідно до статті 10.1 (a) (iii) Директиви 2001/83/ЕС із змінами та доповненнями, оскільки він має такий самий якісний та кількісний склад діючої речовини та таку саму лікарську форму, що і референтний препарат, доклінічні дослідження не проводилися.
1) первинна фармакодинаміка	Не застосовується
2) вторинна фармакодинаміка	Не застосовується
3) фармакологія безпеки	Не застосовується
4) фармакодинамічні взаємодії	Не застосовується
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	Так, Посилання на MV-133-06 (Основний звіт та Додаток-I) у Додатку № 16.4.2 остаточного звіту
2) всмоктування	Не застосовується
3) розподіл	Не застосовується
4) метаболізм	Не застосовується
5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не застосовується
2) токсичність у разі повторних введень	Не застосовується
3) генотоксичність: in vitro	Не застосовується

in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується
4) канцерогенність:	Не застосовується
довгострокові дослідження	Не застосовується
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується
додаткові дослідження	Не застосовується
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не застосовується
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не застосовується
ембріотоксичність	Не застосовується
пренатальна і постнатальна токсичність	Не застосовується
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не застосовується
6) місцева переносимість	Не застосовується
7) додаткові дослідження токсичності:	Не застосовується
антигенність (утворення антитіл)	Не застосовується
імунотоксичність	Не застосовується
дослідження механізмів дії	Не застосовується
лікарська залежність	Не застосовується
токсичність метаболітів	Не застосовується
токсичність домішок	Не застосовується
інше	Не застосовується
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Препарат, стосовно якого ми подаємо заявку на отримання реєстраційного посвідчення, є генеричним еквівалентом препарату Елонтрил, компанією ГлаксоСмітКляйн БВ, Німеччина, що має такий самий якісний та кількісний склад діючої(діючих) речовини(речовин), що і порівняльний препарат.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

/підпис/

(підпис)

Алгімантас Купстис

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною



Annex 29
to the Order of expert evaluation conduction
of registration materials on medicinal
products submitted to state
registration (re-registration), as well as
expert evaluation of materials on making
amendments to registration materials
during validity term of
Registration Certificate
(point 4 section IV)

**REPORT
on preclinical studies**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number):	BUPRINOL, modified-release tablets, 150 mg
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic.
2) conducted studies	yes no if no, justif. As it is a generic application no preclinical study is required and non is performed.
2. Pharmacology:	The product meets the detenitin of a generic medicinal products as defined in Article 10.1 (a) (iii) of Directive 2001/83/EC as amended, since it has the same qualitative and quantitative composition of the active substance with reference product , the same dosage form with reference product, no preclinical studies were performed.
1) primary pharmacodynamics	NA
2) secondary pharmacodynamics	NA
3) safety pharmacology	NA
4) pharmacodynamic interactions	NA
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	Yes, Refer MV-133-06 (Main and Addendum-I) in Appendix No. 16.4.2 of the final report.
2) absorption	NA
3) distribution	NA

КОPIЯ ВІРНА




4) metabolism	NA
5) elimination	NA
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	NA
7) other pharmacokinetic studies	NA
4. Toxicology:	
1) single use toxicity	NA
2) repeated doses toxicity	NA
3) genotoxicity: in vitro	NA
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	NA
4) cancerogenicity:	NA
Long-term studies	NA
Short-term studies or medium-term studies	NA
Additional studies	NA
5) reproductive and developmental toxicity:	NA
Effect on fertility and early embryonal development	NA
embryotoxicity	NA
Prenatal and postnatal toxicity	NA
Studies where the product is administered to offspring (immature animals) and/or remote effect is estimated	NA
6) local tolerability	No Local tolerance studies reported.

КОПІЯ ВІРНА

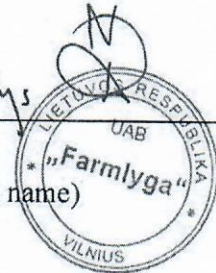
7) additional toxicity studies:	NA
antigenicity (formation of antibodies)	NA
immunotoxicity	NA
study of mechanisms of action	NA
drug dependence	NA
metabolite toxicity	NA
impurity toxicity	NA
other	NA
5. Conclusions regarding preclinical study	The product we are applying for the grant of marketing authorization is the generic equivalent to Elontril by GlaxoSmithKline BV, Germany, having the same qualitative and quantitative composition in te of active substance(s) as the comparator product.

Applicant (Registration
Certificate holder)

Algimantas Kupstys

(signature)

(surname, name, father's name)



КОПІЯ ВІРНА

[Handwritten signature]

24

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	БУПРІНОЛ, таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг
2. Заявник	ЗАТ «Фармліга» (UAB "Farmlyga"), Республіка Литва
3. Виробник	БАЛКАНФАРМА-ДУПНИЦЯ АД (BALKANPHARMA-DUPNITSA AD) Вул. Самоковско Шосе 3, Дупниця, 2600 Болгарія
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати:
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка стосується генеричного лікарського засобу.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Назва дослідження: Відкрите, рандомізоване, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової дози Бупропіону гідрохлориду таблеток з модифікованим вивільненням, по 150 мг у здорових дорослих суб'єктів в умовах прийому натщесерце. Код дослідження: АСТ-16166 (Версія 1.0)

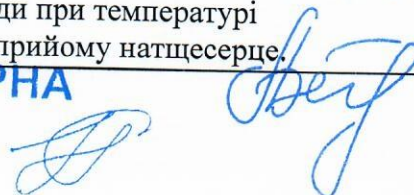
КОПІЯ ВІРНА

Т. Голованова

Вей

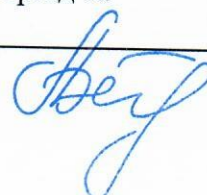
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I, Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 08.03.2018 р. Дата закінчення дослідження: 28.03.2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Всього 90 (52 чол. та 38 жін. статі) здорових дорослих суб'єктів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинною метою цього дослідження було оцінити біоеквівалентність тестового препарату бупропіону Бупропіон гідрохлорид таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг у порівнянні з біоеквівалентністю референтного препарату ЕЛОНТРИЛ таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг після прийому одноразової пероральної дози (1 таб x 150 мг) у здорових дорослих суб'єктів в умовах прийому натщесерце.</p> <p>Вторинною метою дослідження було оцінити безпеку та переносимість тестового препарату та референтного препарату у здорових дорослих суб'єктів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите, рандомізоване, збалансоване перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової дози з двома схемами лікування, двома періодами, двома послідовностями в умовах прийому натщесерце.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці віком від 25 до 55 років (обидва включно), з індексом маси тіла від 18,5 до 30,0 кг/м ² (обидва включно) і вагою не менше 50 кг, розрахованою як (вага в кг)/(зріст у м ²) без ознак первинного захворювання або клінічно значущих патологічних лабораторних показників в результаті скринінгу, які дали добровільну згоду на участь у дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Бупропіону гідрохлорид таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг виробництва: Здравле АД Лесковац, Сербія (Zdravlje AD Leskovac, Serbia)</p> <p>Доза та спосіб застосування: Олноразова доза тестового препарату була введена перорально з 240 мл води при температурі навколишнього середовища за умов прийому натщесерце.</p>

КОПІЯ ВІРНА



14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Елонтрил® таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг, бупропіону гідрохлорид (Elontril® 150 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung Bupropionhydrochlorid) Виробництва: Аспен Бад-Ольдесло ГмбХ Індустріштрассе 32-36, 23843 Бад-Ольдесло, Німеччина (Aspen Bad Oldesloe GmbH Industriestrasse 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Germany)</p> <p>Доза та спосіб застосування: Олноразова доза референтного препарату була введена перорально з 240 мл води при температурі навколишнього середовища за умов прийому натщесерце.</p>
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетичні параметри AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, T_{max}, Kel t_{1/2}, t_{lag}, залишкова площа та AUC_{ratio} бупропіону були оцінені для порівняння біодоступності бупропіону тестового препарату з біодоступністю референтного препарату, використовуючи стандартну невіддільну модель у програмному забезпеченні Phoenix® WinNonlin версії 7.0.</p> <p>90%-вий довірчий інтервал співвідношення геометричних середніх (T/P), отриманий на основі дисперсійного аналізу ANOVA логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max} для бупропіону, повинен становити щонайменше 80,00% і не більше 125,00%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Упродовж усього періоду дослідження за всіма суб'єктами спостерігали для виявлення можливих побічних явищ. Головний клінічний дослідник або кваліфікований медичний представник знаходився на місці проведення дослідження для введення дози та чергування протягом усього дослідження. Параметри життєво важливих ознак оцінювали через рівні проміжки часу, як зазначено в протоколі дослідження. Огляди після дослідження, включаючи лабораторні оцінки в день закінчення дослідження (EOS), були завершені протягом 15 днів, якщо була можливість подальшого спостереження за суб'єктом.</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистичні методи:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Проведено статистичний аналіз логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів за допомогою програмного забезпечення SAS® версії 9.4. • Описова статистика: Кількість спостережень (N), середнє арифметичне, стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (CV%), мінімальне, медіанне, максимальне та геометричне середнє значення оцінювали для параметрів AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, T_{max}, Kel, t_{1/2}, залишкова площа, t_{lag} та AUC_{ratio}. • Дисперсійний аналіз: Дисперсійний аналіз (ANOVA) проводили для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max}, використовуючи загальну лінійну модель (процедура PROC GLM) SAS®. Модель ANOVA включала послідовність, суб'єктів, вкладених у послідовність, період та лікування як фіксовані ефекти.

КОПІЯ ВІРНА

Усі фіксовані ефекти тестували на рівні 5% значущості, використовуючи залишкову похибку (середньоквадратичну помилку або MSE) аналізу ANOVA як термін помилки. Ефект послідовності також тестували на рівні 10% значущості із використанням середньої суми квадратів суб'єктів, вкладених у послідовність, аналізу ANOVA як термін помилки.

Кожен дисперсійний аналіз включав розрахунки середніх значень найменших квадратів (LSM), різницю між скоригованими середніми значеннями композицій та стандартною помилкою, пов'язаною з цією різницею.

- Аналізи співвідношення та довірчі інтервали: різницю (Т-Р) між лікарськими препаратами LSM розраховували для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів AUC0-t, AUC0-inf та Cmax бупропіону разом із стандартною похибкою різниці. Середнє геометричне співвідношення (Т/Р) виражали у відсотках, беручи експоненціальну (або антилогічну) різницю LSM. Також повідомлялось про середні геометричні значення для AUC0-t, AUC0-inf та Cmax тестового та референтного препаратів після зворотного перетворення до вихідної шкали.

Згідно з процедурою біоеквівалентності двох односторонніх критеріїв Шюірмана (TOST), для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів AUC0-t, AUC0-inf та Cmax бупропіону були розраховані 90%-ві довірчі інтервали для різниці між найменшими середніми значеннями квадратів. 90%-ві довірчі інтервали надалі виражали, беручи експоненціальні (або антилогічні) значення, отримані на логарифмічній шкалі, щоб отримати 90%-ві довірчі інтервали для співвідношення геометричних середніх

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Категорія		№ дослідження АСТ-16166 (Доповнення дослідження біоеквівалентності)	
		Групи-учасники	
		Тестовий препарат N = 82	Референтний препарат N = 82
Вік (роки)	Сер. значення ± SD	38,9 ± 9,3	38,9 ± 9,3
	Діапазон	25-55	25-55
Вікові групи	< 18	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	18 - 40	46 (56,1%)	46 (56,1%)
	41 - 64	36 (43,9%)	36 (43,9%)
	65-75	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	> 75	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Стать	Чоловіча	51 (62,2%)	51 (62,2%)
	Жіноча	31 (37,8%)	31 (37,8%)
Раса	Азіатська	0 (0,0%)	0 (0,0%)

		Чорна	9 (11,0%)	9 (11,0%)						
		Європейська	73 (89,0%)	73 (89,0%)						
		Інша	0 (0,0%)	0 (0,0%)						
	ІМТ	Сер. значення \pm SD	26,73 \pm 2,68	26,73 \pm 2,68						
		Діапазон	19,11-29,96	19,11-29,96						
	Інші фактори: етнічність	Латиноамериканці	82 (100,0%)	82 (100,0%)						
		Нелатиноамериканці	0 (0,0%)	0 (0,0%)						
20. Результати ефективності	Фармако-кінетичний(і) параметр(и)	Референтний препарат (Р)				Тестовий препарат (Т)				
		N	AM	SD	CV%	N	AM	SD	CV%	
	AUC _{0-t} (нг*год/мл)	82	901,41	244,890	27,17	82	825,38	221,821	26,87	
	AUC _{0-inf} (нг*год/мл)	81	950,60	255,076	26,83	82	870,13	230,234	26,46	
	C _{max} (нг/мл)	82	88,32	29,433	33,33	82	78,02	24,388	31,26	
	*T _{max} (год)	82	5,00 (3,00 – 10,50)			82	5,00 (3,00 – 12,00)			
	T _{1/2} (год)	81	22,83	9,025	39,53	82	21,04	8,310	39,50	
	K _{el} (год ⁻¹)	81	0,04	0,017	46,78	82	0,04	0,020	49,20	
	T _{lag} (год)	81	1,27	0,618	48,79	82	1,57	0,692	44,10	
	AUC _{ratio} (%)	81	94,60	1,924	2,03	82	94,83	1,762	1,86	
	Залишкова площа (%)	82	5,52	2,184	39,56	82	5,17	1,762	34,11	
	*: Дані медіани та діапазону повідомлено.									
	Параметр(и)	Геометричне LSM Тестового препарату	N	Геометричне LSM Референтного препарату	N	Співвідношення Тестового/ Референтного препарату (%)	90 %-вий ДІ (%)		Внутр. CV (%)	
							Нижній	Верхній		
	LnAUC _{0-t}	798,22	82	869,42	82	91,81	88,64	95,10	13,59	
LnAUC _{0-inf}	839,89	81	918,00	81	91,49	88,43	94,66	13,05		
LnC _{max}	74,04	82	83,94	82	88,20	83,46	93,21	21,50		
21. Результати безпеки	<p>Під час дослідження випадків смертей не спостерігалось. Однак суб'єкт № 1023 повідомив про серйозне побічне явище "Біль внизу живота внаслідок інфекції сечовивідних шляхів" 10 березня 2018 р. о 17:00, яке завершилось одужанням 16 березня 2018 р. о 08:00.</p> <p>У дослідженні було зареєстровано 18 побічних явищ у 12 суб'єктів. Повідомлялося про 12 побічних явищ (пов'язаних з 6 суб'єктами) при введенні тестового препарату, про 4 побічні явища (пов'язані з 4 суб'єктами) повідомлялося при введенні референтного препарату, а 2 побічні явища (тобто у суб'єктів № 1002 та 1087 – підвищений</p>									

КОПІЯ ВІРНА

	<p>артеріальний тиск) мали місце до первинного введення досліджуваних лікарських засобів у 1 період дослідження.</p> <p>З 12 побічних явищ, про які повідомлялося при введенні тестового препарату, дослідник визнав 7 побічних явищ пов'язаними з досліджуваним препаратом, а 5 – не пов'язаними з ним. З 4 побічних явищ, про які повідомляли при введенні референтного препарату, дослідник визнав 3 побічні явища пов'язаними з досліджуваним препаратом, а 1 – не пов'язаним з ним.</p> <p>Два побічних явища (тобто у суб'єктів № 1002 та 1087 – підвищений кров'яний тиск) не можна віднести до жодного з досліджуваних препаратів, оскільки ці побічні явища мали місце до первинного введення досліджуваних лікарських засобів у 1 період дослідження та вважалися дослідником не пов'язаними з досліджуваними препаратами.</p> <p>З 18 повідомлених побічних явищ 10 були легкими за інтенсивністю, а 8 – помірними. Усі зареєстровані побічні явища завершилися повним одужанням без будь-яких наслідків. Під час дослідження випадків смертей не спостерігалось.</p> <p>На підставі огляду клінічних та лабораторних даних про безпеку було виявлено, що і тестовий, і референтний препарати є безпечними та мають добру переносимість.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>За результатами "Тестовий препарат (Т)" Бупропіону гідрохлорид таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг виробництва Здравле АД Лесковац, Сербія є біоеквівалентним "Референтному препарату (Р)" Елонтрил® таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг, бупропіону гідрохлорид виробництва Аспен Бад-Ольдесло ГмБХ Індустріштрассе 32 у здорових, дорослих суб'єктів за умов прийому натщесерце. Було виявлено, що і тестовий, і референтний препарати є безпечними та мають добру переносимість.</p>

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Алгімантас Купетіс /підпис/
(ПІБ)

/печатка/ ЗАТ «Фармліга», Вільнюс,
Республіка Литва

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною

КОПІЯ ВІРНА




Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	БУПРІНОЛ, таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг
2. Заявник	ЗАТ «Фармліга» (UAB "Farmlyga"), Республіка Литва
3. Виробник	БАЛКАНФАРМА-ДУПНИЦЯ АД (BALKANPHARMA-DUPNITSA AD) Вул. Самоковско Шосе 3, Дупниця, 2600 Болгарія
4. Проведені дослідження:	так ні X якщо ні, обґрунтувати:
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка стосується генеричного лікарського засобу.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Назва дослідження: Відкрите, рандомізоване, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової дози Бупропіону гідрохлориду таблеток з модифікованим вивільненням, по 150 мг у здорових дорослих суб'єктів в умовах прийому після їди. Код дослідження: АСТ-16167 (Версія 1.0)

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

6. Фаза клінічного випробування	Фаза I, Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 04.05.2018 р. Дата закінчення дослідження: 24.05.2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Всього 64 (34 чол. та 30 жін. статі) здорових дорослих суб'єктів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Первинною метою цього дослідження було оцінити біоеквівалентність тестового препарату бупропіону Бупропіон гідрохлорид таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг у порівнянні з біоеквівалентністю референтного препарату ЕЛОНТРИЛ таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг (ELONTRIL 150 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung) після прийому одноразової пероральної дози (1 таб x150 мг) у здорових дорослих суб'єктів в умовах прийому після їди.</p> <p>Вторинною метою дослідження було оцінити безпеку та переносимість тестового препарату та референтного препарату у здорових дорослих суб'єктів.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите, рандомізоване, збалансоване перехресне дослідження біоеквівалентності одноразової дози з двома схемами лікування, двома періодами, двома послідовностями в умовах прийому після їди.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці віком від 25 до 55 років (обидва включно), з індексом маси тіла від 18,5 до 30,0 кг/м ² (обидва включно) і вагою не менше 50 кг, розрахованою як (вага в кг)/(зріст у м ²) без ознак первинного захворювання або клінічно значущих патологічних лабораторних показників в результаті скринінгу, які дали добровільну згоду на участь у дослідженні.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Бупропіону гідрохлорид таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг Виробництва: Здравле АД Лесковац, Сербія (Zdravlje AD Leskovac, Serbia)</p> <p>Доза та спосіб застосування: Олноразова доза тестового препарату була введена перорально з 240 мл води при температурі навколишнього середовища за умов прийому після їди.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Елонтрил® таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг, бупропіону гідрохлорид (Elontril® 150 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung Bupropionhydrochlorid) Виробництва: Аспен Бад-Ольдесло ГмбХ Індустріштрассе 32-36, 23843 Бад-Ольдесло, Німеччина (Aspen Bad Oldesloe GmbH Industriestrasse 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Germany)</p> <p>Доза та спосіб застосування: Олноразова доза референтного препарату була введена перорально з 240 мл води при температурі навколишнього середовища за умов прийому після їди.</p>
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетичні параметри AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, T_{max}, Kel t_{1/2}, t_{lag}, залишкова площа та AUCratio бупропіону були оцінені для порівняння біодоступності бупропіону тестового препарату з біодоступністю референтного препарату, використовуючи стандартну невіддільну модель у програмному забезпеченні Phoenix® WinNonlin версії 7.0.</p> <p>90%-вий довірчий інтервал співвідношення геометричних середніх (T/P), отриманий на основі дисперсійного аналізу ANOVA логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} та C_{max} для бупропіону, повинен становити щонайменше 80,00% і не більше 125,00%.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Упродовж усього періоду дослідження за всіма суб'єктами спостерігали для виявлення можливих побічних явищ. Головний клінічний дослідник або кваліфікований медичний представник знаходився на місці проведення дослідження для введення дози та чергування протягом усього дослідження. Параметри життєво важливих ознак оцінювали через рівні проміжки часу, як зазначено в протоколі дослідження. Огляди після дослідження, включаючи лабораторні оцінки в день закінчення дослідження (EOS), були завершені протягом 15 днів, якщо була можливість подальшого спостереження за суб'єктом.</p>

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

18. Статистичні методи	<p>Було проведено статистичний аналіз логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів за допомогою програмного забезпечення SAS® версії 9.4.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Описова статистика: Кількість спостережень (N), середнє арифметичне, стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (CV%), мінімальне, медіанне, максимальне та геометричне середнє значення оцінювали для параметрів AUC0-t, AUC0-inf, Cmax, Tmax, Kel, t_{1/2}, залишкова площа, tlag та AUCratio. • Дисперсійний аналіз: Дисперсійний аналіз (ANOVA) проводили для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів AUC0-t, AUC0-inf та Cmax, використовуючи загальну лінійну модель (процедура PROC GLM) SAS®. Модель ANOVA включала послідовність, суб'єктів, вкладених у послідовність, період та лікування як фіксовані ефекти. <p>Усі фіксовані ефекти тестували на рівні 5% значущості, використовуючи залишкову похибку (середньоквадратичну помилку або MSE) аналізу ANOVA як термін помилки. Ефект послідовності також тестували на рівні 10% значущості із використанням середньої суми квадратів суб'єктів, вкладених у послідовність, аналізу ANOVA як термін помилки.</p> <p>Кожен дисперсійний аналіз включав розрахунки середніх значень найменших квадратів (LSM), різницю між скоригованими середніми значеннями композицій та стандартною помилкою, пов'язаною з цією різницею.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Аналізи співвідношення та довірчі інтервали: різницю (Т-Р) між композиціями препаратів LSM розраховували для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів AUC0-t, AUC0-inf та Cmax бупропіону разом із стандартною похибкою різниці. Середнє геометричне співвідношення (Т/Р) виражали у відсотках, беручи експоненціальну (або антилогічну) різницю LSM. Також повідомлялось про середні геометричні значення для AUC0-t, AUC0-inf та Cmax тестового та референтного препаратів після зворотного перетворення до вихідної шкали. 																																	
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="3">Категорія</th> <th colspan="2">№ дослідження АСТ-16167 (Доповнення дослідження біоеквівалентності)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Групи-учасники</th> </tr> <tr> <th>Тестовий препарат N = 60</th> <th>Референтний препарат N = 60</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Вік (роки)</td> <td>Сер. значення ± SD</td> <td>38,6 ± 7,8</td> <td>38,6 ± 7,8</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td>25-55</td> <td>25-55</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Вікові групи</td> <td>< 18</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>0 (0,0%)</td> </tr> <tr> <td>18 - 40</td> <td>32 (53,3%)</td> <td>32 (53,3%)</td> </tr> <tr> <td>41 - 64</td> <td>28 (46,7%)</td> <td>28 (46,7%)</td> </tr> <tr> <td>65-75</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>0 (0,0%)</td> </tr> <tr> <td>> 75</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>0 (0,0%)</td> </tr> </tbody> </table>			Категорія		№ дослідження АСТ-16167 (Доповнення дослідження біоеквівалентності)		Групи-учасники		Тестовий препарат N = 60	Референтний препарат N = 60	Вік (роки)	Сер. значення ± SD	38,6 ± 7,8	38,6 ± 7,8	Діапазон	25-55	25-55	Вікові групи	< 18	0 (0,0%)	0 (0,0%)	18 - 40	32 (53,3%)	32 (53,3%)	41 - 64	28 (46,7%)	28 (46,7%)	65-75	0 (0,0%)	0 (0,0%)	> 75	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Категорія		№ дослідження АСТ-16167 (Доповнення дослідження біоеквівалентності)																																
		Групи-учасники																																
		Тестовий препарат N = 60	Референтний препарат N = 60																															
Вік (роки)	Сер. значення ± SD	38,6 ± 7,8	38,6 ± 7,8																															
	Діапазон	25-55	25-55																															
Вікові групи	< 18	0 (0,0%)	0 (0,0%)																															
	18 - 40	32 (53,3%)	32 (53,3%)																															
	41 - 64	28 (46,7%)	28 (46,7%)																															
	65-75	0 (0,0%)	0 (0,0%)																															
	> 75	0 (0,0%)	0 (0,0%)																															

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

	Стать	Чоловіча	34 (56,7%)	34 (56,7%)						
		Жіноча	26 (43,3%)	26 (43,3%)						
	Раса	Азіатська	0 (0,0%)	0 (0,0%)						
		Чорна	11 (18,3%)	11 (18,3%)						
		Європейська	49 (81,7%)	49 (81,7%)						
		Інша	0 (0,0%)	0 (0,0%)						
	ІМТ	Сер. значення \pm SD	26,34 \pm 2,45	26,34 \pm 2,45						
		Діапазон	20.88-29,96	20.88-29,96						
	Інші фактори: етнічність	Латиноамериканці	60 (100,0%)	60 (100,0%)						
		Нелатиноамериканці	0 (0,0%)	0 (0,0%)						
20. Результати ефективності	Фармако-кінетичний(і) параметр(и)	Референтний препарат (Р)				Тестовий препарат (Т)				
		N	AM	SD	CV%	N	AM	SD	CV%	
	AUC _{0-t} (нг*год/мл)	60	1005,10	280,432	27,90	60	936,21	271,080	28,95	
	AUC _{0-inf} (нг*год/мл)	60	1056,20	287,957	27,26	60	989,23	281,784	28,49	
	C _{max} (нг/мл)	60	85,85	22,120	25,77	60	77,94	21,178	27,17	
	*T _{max} (год)	60	6,50 (4,50 – 11,00)			60	5,00 (4,50 – 11,00)			
	T _{1/2} (год)	60	24,05	6,466	26,88	60	23,83	7,950	33,37	
	K _{el} (год ⁻¹)	60	0,03	0,012	38,79	60	0,03	0,016	47,07	
	T _{lag} (год)	60	1,86	0,748	40,27	60	2,56	0,611	23,89	
	AUC _{ratio} (%)	60	95,02	1,369	1,44	60	94,57	1,836	1,94	
	Залишкова площа (%)	60	4,98	1,369	27,47	60	5,43	1,836	33,80	
	*: Дані медіани та діапазону повідомлено.									
	Параметр(и)	Геометричне LSM Тестового препарату	N	Геометричне LSM Референтного препарату	N	Співвідношення Тестового/Референтного препарату (%)	90 %-вий ДІ (%)		Внутр. CV (%)	
						Нижній	Верхній			
	LnAUC _{0-t}	897,63	60	966,70	60	92,85	90,08	95,71	9,95	
LnAUC _{0-inf}	949,37	60	1017,51	60	93,30	90,54	96,15	9,86		
LnC _{max}	75,37	60	83,19	60	90,59	86,74	94,61	14,30		

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



21. Результати безпеки	<p>Під час дослідження випадків смертей не спостерігалось. У дослідженні було зареєстровано 10 побічних явищ. Повідомлялося про 3 побічних явища при введенні тестового препарату, про 6 побічних явищ повідомлялося при введенні референтного препарату, а 1 побічне явище (тобто під час скринінгу № 04-035 – захворювання на вид грипу) мали місце до первинного введення досліджуваних лікарських засобів у 1 період дослідження. Усі 3 побічних явища, про які повідомлялося при введенні тестового препарату, дослідник визнав пов'язаними з досліджуваним препаратом. З 6 побічних явищ, про які повідомлялося при введенні референтного препарату, 5 ПЯ дослідник визнав пов'язаними з досліджуваним препаратом, а 1 – не пов'язаним з ним. 1 побічне явище (тобто під час скринінгу № 04-035 – захворювання на вид грипу) не можна було віднести до жодного з досліджуваних препаратів, оскільки ці побічні явища мали місце до первинного введення досліджуваних лікарських засобів у 1 період дослідження та вважалися дослідником не пов'язаними з досліджуваними препаратами. З 10 повідомлених побічних явищ 7 були легкими за інтенсивністю, а 3 – помірними. Усі зареєстровані побічні явища завершилися повним одужанням без будь-яких ускладнень, окрім побічного явища Rand№ 2064, так як надалі спостерігати за суб'єктом не було можливості.</p> <p>Під час дослідження випадків смертей не спостерігалось. На підставі огляду клінічних та лабораторних даних про безпеку було виявлено, що і тестовий, і референтний препарати є безпечними та мають добру переносимість.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>За результатами "Тестовий препарат (Т)" Бупропіону гідрохлорид таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг виробництва Здравле АД Лесковац, Сербія є біоеквівалентним "Референтному препарату (Р)" Елонтрил® таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг, бупропіону гідрохлорид виробництва Аспен Бад-Ольдесло ГмБХ Індустріштрассе 32 у здорових, дорослих суб'єктів за умов прийому після їди.</p> <p>Було виявлено, що і тестовий, і референтний препарати є безпечними та мають добру переносимість.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Алгімантас Купстис /підпис/

(підпис)

(ПІБ)

/печатка/ ЗАТ «Фармліга», Вільнюс,
Республіка Литва

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною



КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Annex 30
to the Order of expert evaluation conduction
of registration materials on medicinal
products submitted to state
registration (re-registration), as well as
expert evaluation of materials on making
amendments to registration materials
during validity term of
Registration Certificate
(point 4 section IV)

REPORT
on clinical trial

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	BUPRINOL, modified-release tablets, 150 mg
2. Applicant	UAB "Farmlyga", Republic of Lithuania
3. Manufacturer	BALKANPHARMA – DUPNITSA AD 3 Samokovsko Shosse Str., Dupnitsa, 2600 Bulgaria
4. Conducted studies:	yes no <input checked="" type="checkbox"/> if no, justify:
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic.
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	Study title: An open label, randomized, single dose, two way crossover bioequivalence study of Bupropion hydrochloride modified release tablets, 150 mg in healthy human, adult subjects under fed conditions. Study code: ACT-16167 (Version 1.0)
6. Clinical trial phase	Phase 1, Bioequivalence Study
7. Period of clinical trial conduction	Study Initiation Date: 04/May/2018 Study Completion Date: 24/May/2018

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко ІІ



8. Countries where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of enrolled population	A total of 64 (Male: 34 and Female: 30) healthy human, adult subjects
10. Aim and secondary goals of clinical trial	<p>The primary objective of the study was to assess the bioequivalence of test product of Bupropion from Bupropion hydrochloride modified release tablets, 150 mg compared to that of the reference product ELONTRIL 150 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (engl. translation: Elontril 150 mg modified release tablets) following a single oral dose (1 × 150 mg tablet) in healthy human, adult subjects when administered under fed conditions.</p> <p>The secondary objective of the study was to assess the safety and tolerability of the test product and reference product in healthy human, adult subjects.</p>
11. Design of clinical trial	This was an open label, randomized, balanced, two treatment, two period, two sequence, single dose crossover bioequivalence study under fed conditions.
12. Main criteria for enrollment	Healthy volunteers aged between 25 to 55 years (both inclusive), having a body mass index between 18.5 and 30.0 kg/m ² (both inclusive) and weighing at least 50 kg, calculated as (weight in kg)/ (height in m) ² without evidence of underlying disease or clinically significant abnormal laboratory values at screening and who voluntarily consented to participate in the study.
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	<p>Bupropion hydrochloride modified release tablets, 150 mg Manufactured by: Zdravlje AD Leskovac, Serbia Dose and Mode of Administration: A single oral dose of test product was administered with 240 mL of water at ambient temperature under fed conditions.</p>
14. Reference product, dose, method of administration, strength	<p>Elontril® 150 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung Bupropionhydrochlorid Manufactured by: Aspen Bad Oldesloe GmbH Industriestrasse 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Germany Dose and Mode of Administration: A single oral dose of reference product was administered with 240 mL of water at ambient temperature under fed conditions.</p>
15. Concurrent therapy	NA
16. Criteria for efficiency assessment	The pharmacokinetic parameters AUC _{0-t} , AUC _{0-inf} , C _{max} , T _{max} , K _{el} t _{1/2} , t _{lag} , residual area and AUC _{ratio} were estimated for Bupropion to compare the bioavailability of Bupropion from the test product and with that from the reference product, using standard Non-compartmental model in Phoenix® WinNonlin software Version 7.0.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



	The 90 % confidence interval of the geometric mean ratio (T/R), obtained from the ANOVA of the log-transformed pharmacokinetic parameters AUC _{0-t} , AUC _{0-inf} and C _{max} for Bupropion should be at least 80.00 % and not more than 125.00 %.																								
17. Criteria for safety assessment	All subjects were monitored throughout the study period for occurrence of any adverse events. The principal clinical investigator or qualified medical designee was on-site for dosing and on call throughout the study. Vital signs parameters were assessed at regular intervals as specified in the study protocol. Post study examinations, including laboratory evaluations on the day of end of study (EOS) were completed within 15 days unless subject deemed lost to follow up.																								
18. Statistical methods	<p>The statistical analysis of log-transformed pharmacokinetic parameters was performed using SAS® software, version 9.4.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descriptive Statistics: Number of observations (N), arithmetic mean, standard deviation (SD), coefficient of variation (CV %), minimum, median, maximum and geometric mean were estimated for the parameters AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, T_{max}, Kel, t_{1/2}, Residual area, t_{lag} and AUC_{ratio}. • Analysis of Variance: Analyses of variance (ANOVA) were performed on the logtransformed pharmacokinetic parameters AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} and C_{max} using General Linear Model (PROC GLM procedure) of SAS®. The ANOVA model included sequence, subjects nested within sequence, period and treatment as the fixed effects. All the fixed effects were tested at 5 % level of significance, using the residual error (mean square error or MSE) from the ANOVA as the error term. The sequence effect was also tested at the 10 % level of significance using the mean sum of square of subjects nested within sequence, from the ANOVA as the error term. <p>Each analysis of variance included calculations of least-squares means (LSM), the difference between adjusted formulation means and the standard error associated with this difference.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ratio Analyses and Confidence Intervals: The difference (T-R) between drug formulations LSM was calculated for log-transformed pharmacokinetic parameters AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} and C_{max} of Bupropion along with standard error of difference. The geometric mean ratio (T/R) was expressed in percentage by taking the exponential (or antilog) of difference of LSM. The geometric mean values were also reported for AUC_{0-t}, AUC_{0-inf} and C_{max} of test and reference products after back-transformation to the original scale. 																								
19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="3">Category</th> <th colspan="2">Study No. ACT-16167 (Completing the bioequivalence study)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Treatment Groups</th> </tr> <tr> <th>Test Product N = 60</th> <th>Reference Product N = 60</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Age (years)</td> <td>Mean ± SD</td> <td>38.6 ± 7.8</td> <td>38.6 ± 7.8</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>25-55</td> <td>25-55</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Age Groups</td> <td>< 18</td> <td>0 (0.0%)</td> <td>0 (0.0%)</td> </tr> <tr> <td>18 – 40</td> <td>32 (53.3%)</td> <td>32 (53.3%)</td> </tr> </tbody> </table>			Category		Study No. ACT-16167 (Completing the bioequivalence study)		Treatment Groups		Test Product N = 60	Reference Product N = 60	Age (years)	Mean ± SD	38.6 ± 7.8	38.6 ± 7.8	Range	25-55	25-55	Age Groups	< 18	0 (0.0%)	0 (0.0%)	18 – 40	32 (53.3%)	32 (53.3%)
Category		Study No. ACT-16167 (Completing the bioequivalence study)																							
		Treatment Groups																							
		Test Product N = 60	Reference Product N = 60																						
Age (years)	Mean ± SD	38.6 ± 7.8	38.6 ± 7.8																						
	Range	25-55	25-55																						
Age Groups	< 18	0 (0.0%)	0 (0.0%)																						
	18 – 40	32 (53.3%)	32 (53.3%)																						

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

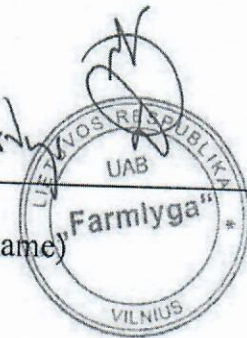
		41 – 64	28 (46.7%)	28 (46.7%)						
		65-75	0 (0.0%)	0 (0.0%)						
		> 75	0 (0.0%)	0 (0.0%)						
	Sex	Male	34 (56.7%)	34 (56.7%)						
		Female	26 (43.3%)	26 (43.3%)						
	Race	Asian	0 (0.0%)	0 (0.0%)						
		Black	11 (18.3%)	11 (18.3%)						
		Caucasian	49 (81.7%)	49 (81.7%)						
		Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)						
	BMI	Mean ± SD	26.34 ± 2.45	26.34 ± 2.45						
		Range	20.88-29.96	20.88-29.96						
	Other Factors: Ethnicity	Hispanic or Latino	60 (100.0%)	60 (100.0%)						
		Non-Hispanic or Nom - Latino	0 (0.0%)	0 (0.0%)						
20. Results of efficiency	Pharmacokinetic Parameter(s)	Reference Product (R)				Test Product (T)				
		N	AM	SD	CV%	N	AM	SD	CV%	
	AUC _{0-t} (ng.hr/mL)	60	1005.10	280.432	27.90	60	936.21	271.080	28.95	
	AUC _{0-inf} (ng.hr/mL)	60	1056.20	287.957	27.26	60	989.23	281.784	28.49	
	C _{max} (ng/mL)	60	85.85	22.120	25.77	60	77.94	21.178	27.17	
	*T _{max} (hr)	60	6.50 (4.50 - 11.00)			60	5.50 (4.50 - 11.00)			
	t _{1/2} (hr)	60	24.05	6.466	26.88	60	23.83	7.950	33.37	
	K _{el} (hr ⁻¹)	60	0.03	0.012	38.79	60	0.03	0.016	47.07	
	T _{lag} (hr)	60	1.86	0.748	40.27	60	2.56	0.611	23.89	
	AUC _{ratio} (%)	60	95.02	1.369	1.44	60	94.57	1.836	1.94	
	Residual Area (%)	60	4.98	1.369	27.47	60	5.43	1.836	33.80	
	*: Median & range reported.									
	Parameter (s)	Test Geometric LSM	N	Reference Geometric LSM	N	Test/Reference Ratio (%)	90 % C.I. (%)		Intra CV (%)	
	LnAUC _{0-t}	897.63	60	966.70	60	92.85	Lower	Upper	9.95	

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

	LnAUC _{0-inf}	949.37	60	1017.51	60	93.30	90.54	96.15	9.86
	LnC _{max}	75.37	60	83.19	60	90.59	86.74	94.61	14.30
21. Results of safety	<p>There were no deaths observed and no serious adverse events reported in the study. A total of 10 adverse events were reported in the study. 03 adverse events were reported with test product administration, 06 adverse events were reported with reference product administration and 01 adverse events (i.e. screening no. 04-035 – Influenza Type Illness) occurred prior to initial administration of investigational medicinal products in the period 1 of the study. All 03 adverse events reported with administration of test product were deemed by the Investigator as related to the study product. Out of 06 adverse events reported with administration of reference product, 05 adverse events were deemed by the Investigator as related to the study product and 01 adverse event was deemed by the Investigator as not related to the study product. One adverse event (i.e. screening no. 04-035 – Influenza Type Illness) could not be attributed to any of the study products administered as the adverse event occurred prior to initial administration of investigational medicinal products in the period 1 of the study and deemed by the Investigator as not related to the study products. Out of 10 adverse events reported, 07 adverse events were mild in intensity and 03 adverse events were moderate in intensity. All the reported adverse events were resolved completely without any sequelae except for the adverse event for Rand# 2064 that was lost to follow up.</p> <p>There were no reports of deaths observed during the study. Based on the review of the clinical and laboratory safety data, both the test and reference product were found to be safe and well tolerated.</p>								
22. Conclusion (asesmen)	<p>Based on the results, the 'Test Product (T)' Bupropion hydrochloride modified release tablets, 150 mg manufactured by Zdravlje AD Leskovac, Serbia is bioequivalent to the 'Reference Product (R)' Elontril® 150 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung Bupropionhydrochlorid manufactured by Aspen Bad Oldesloe GmbH Industriestrasse 32 in healthy, adult, human subjects under fed conditions.</p> <p>Both the test and reference product were found to be safe and well tolerated.</p>								

Applicant
(Registration
Certificate holder)

Algimantas Kuprys
(signature)
(surname, name, father's name)



КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	БУПРІНОЛ, таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг
2. Заявник	ЗАТ «Фармліга» (UAB "Farmlyga"), Республіка Литва
3. Виробник	БАЛКАНФАРМА-ДУПНИЦЯ АД (BALKANPHARMA-DUPNITSA AD) Вул. Самоковско Шосе 3, Дупниця, 2600 Болгарія
4. Проведені дослідження:	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати:
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Ця заявка стосується генеричного лікарського засобу.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Назва дослідження: Відкрите, рандомізоване, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності Бупропіону гідрохлориду таблеток з модифікованим вивільненням, по 150 мг у стані рівноваги у здорових дорослих суб'єктів в умовах прийому натщесерце. Код дослідження: АСТ-16168 (Версія 1.0)

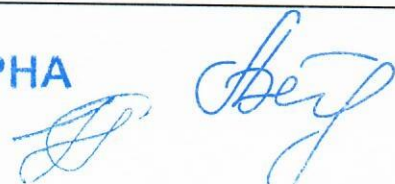
КОПІЯ ВІРНА

6. Фаза клінічного випробування	Фаза I, Дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження: 07.05.2018 р. Дата закінчення дослідження: 08.06.2018 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Всього 80 (49 чол. та 31 жін. статі) здорових дорослих суб'єктів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинною метою цього дослідження було оцінити біоеквівалентність тестового препарату бупропіону Бупропіон гідрохлорид таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг у порівнянні з біоеквівалентністю референтного препарату ЕЛОНТРИЛ таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг (ELONTRIL 150 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung) після прийому багаторазових пероральних доз у здорових дорослих суб'єктів в умовах прийому натщесерце. Вторинною метою дослідження було оцінити безпеку та переносимість тестового препарату та референтного препарату у здорових дорослих суб'єктів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, подвійне перехресне дослідження біоеквівалентності у стані рівноваги в умовах прийому натщесерце.
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці віком від 25 до 55 років (обидва включно), з індексом маси тіла від 18,5 до 30,0 кг/м ² (обидва включно) і вагою не менше 50 кг, розрахованою як (вага в кг)/(зріст у м ²) без ознак первинного захворювання або клінічно значущих патологічних лабораторних показників в результаті скринінгу, які дали добровільну згоду на участь у дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Бупропіону гідрохлорид таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг Виробництва: Здравле АД Лесковац, Сербія (Zdravlje AD Leskovac, Serbia) Доза та спосіб застосування: Багаторазові дози тестового препарату були введені перорально з 240 мл води при температурі навколишнього середовища вранці один раз у день протягом 0-8 днів за умов прийому натщесерце.

КОПІЯ ВІРНА

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Елонтрил® таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг, бупропіону гідрохлорид (Elontril® 150 mg Tabletten mit veranderter Wirkstofffreisetzung Bupropionhydrochlorid)</p> <p>Виробництва: Аспен Бад-Ольдесло ГмбХ Індустріштрассе 32-36, 23843 Бад-Ольдесло, Німеччина (Aspen Bad Oldesloe GmbH Industriestrasse 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Germany)</p> <p>Доза та спосіб застосування: Багаторазові дози референтного препарату були введені перорально з 240 мл води при температурі навколишнього середовища вранці один раз у день протягом 0-8 днів за умов прийому натщесерце.</p>
15. Супутня терапія	Не застосовується
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетичні параметри $AUC_{0-\tau}(ss)$, $C_{max}(ss)$, $C_{min}(ss)$, $t_{max}(ss)$, $C_t(ss)$, $C_{avg}(ss)$, C_{pd}, коливання (% PTF), амплітуда коливання, $K_{el}(ss)$ та $t_{1/2}(ss)$ бупропіону були оцінені для порівняння біодоступності бупропіону тестового препарату з біодоступністю референтного препарату, використовуючи стандартну невіддільну модель у програмному забезпеченні Phoenix® WinNonlin версії 7.0.</p> <p>90%-вий довірчий інтервал співвідношення геометричних середніх (Т/Р), отриманий на основі дисперсійного аналізу ANOVA логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів $C_{max}(ss)$ та $AUC_{0-\tau}(ss)$ для бупропіону, повинен бути в межах інтервалу прийнятності 80,00-125,00%.</p> <p>Відповідно до розділу 6.8.2.2 Статистичне оцінювання та критерії прийнятності Керівництва з випуску зі змінами ЕМА, існує можливість розширення критеріїв прийнятності для $C_t(ss)$.</p> <p>Оскільки стан рівноваги повинен бути досягнутий і доведений концентрацією при попередній дозі (C_{pd}) відносно дози 9 (доза на 8 день) у кожному періоді, реплікативна модель для параметра $C_t(ss)$ буде адаптована лише за допомогою зразка C_{pd} кожного періоду (доза 9) як перше значення $C_t(ss)$, а останній зразок (зразок через 24 години після введення дози) кожного періоду як друге значення $C_t(ss)$.</p> <p>Таким чином, ця повторна оцінка $C_t(ss)$ дозволить розширити критерії прийнятності для цього параметра, якщо це застосовно.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Упродовж усього періоду дослідження за всіма суб'єктами спостерігали для виявлення можливих побічних явищ. Головний клінічний дослідник або кваліфікований медичний представник знаходився на місці проведення дослідження для введення дози та чергування протягом усього дослідження. Параметри життєво важливих ознак оцінювали через рівні проміжки часу, як зазначено в протоколі дослідження. Огляди після дослідження, включаючи лабораторні оцінки в день закінчення дослідження (EOS), були завершені протягом 15 днів, якщо була можливість подальшого спостереження за суб'єктом.</p>

КОПІЯ ВІРНА



18. Статистичні методи

Було проведено статистичний аналіз логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів за допомогою програмного забезпечення SAS® версії 9.4.

- Описова статистика: Кількість спостережень (N), середнє арифметичне, стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (CV%), мінімальне, медіанне, максимальне та геометричне середнє значення оцінювали для параметрів AUC0-ττ(ss), C_{max}(ss), C_{min}(ss), t_{max}(ss), C_τ(ss), C_{avg}(ss), C_{pd}, коливання (% PTF), амплітуда коливання, Kel(ss) та t_{1/2}(ss).
- Дисперсійний аналіз: Дисперсійний аналіз (ANOVA) проводили для логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів AUC0-ττ(ss), C_{max}(ss) та C_τ(ss), використовуючи загальну лінійну модель (процедура PROC GLM) SAS®. Модель ANOVA включала послідовність, суб'єктів, вкладених у послідовність, період та лікування як фіксовані ефекти.

Усі фіксовані ефекти тестували на рівні 5% значущості, використовуючи залишкову похибку (середньоквадратичну помилку або MSE) аналізу ANOVA як термін помилки. Ефект послідовності також тестували на рівні 10% значущості із використанням середньої суми квадратів суб'єктів, вкладених у послідовність, аналізу ANOVA як термін помилки.

Кожен дисперсійний аналіз включав розрахунки середніх значень найменших квадратів (LSM), різницю між скоригованими середніми значеннями композицій та стандартною помилкою, пов'язаною з цією різницею.

Примітка: У цьому дослідженні C (ss) розраховували, використовуючи значення C_{pd} станом на 8 день та 24-годинний зразок після введення дози кожного періоду. Отже, в цьому дослідженні було отримано в цілому чотири значення C(ss) з реплікативними значеннями для кожного препарату (ТТТР або РРТТ). Отже, це була реплікативна модель для параметра C_τ(ss). Тому була обрана відповідна модель ANOVA для проведення статистичного аналізу за допомогою процедури PROC GLM у програмному забезпеченні SAS® (версія 9.4).

Модель ANOVA має два рівні лікування, чотири рівні періодів і два рівні послідовності.

Вхідні дані для ANOVA включали дві послідовності ТТТР і РРТТ, і, отже, чотири періоди були вписані в необроблений набір даних.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)		№ дослідження АСТ-16168 (Доповнення дослідження біоеквівалентності)	
		Групи-учасники	
		Тестовий препарат N = 66	Референтний препарат N = 66
Вік (роки)	Сер. значення ± SD	37,9 ± 8,5	37,9 ± 8,5
	Діапазон	25-55	25-55
Вікові групи	< 18	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	18 - 40	41 (62,1%)	41 (62,1%)

		41 - 64	25 (37,9%)	25 (37,9%)
		65-75	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		> 75	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Стать	Чоловіча	42 (63,6%)	42 (63,6%)
		Жіноча	24 (36,4%)	24 (36,4%)
	Раса	Азіатська	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		Чорна	4 (6,1%)	4 (6,1%)
		Європейська	62 (93,9%)	62 (93,9%)
		Інша	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	ІМТ	Сер. значення ± SD	26,24 ± 2,64	26,24 ± 2,64
		Діапазон	18,74-29,93	18,74-29,93
	Інші фактори: етнічність	Латиноамериканці	66 (100,0%)	66 (100,0%)
		Нелатиноамериканці	0 (0,0%)	0 (0,0%)

20. Результати ефективності

Таблиця 1: Короткий опис фармакокінетичних та статистичних результатів бупропіону (N = 66)

Фармако-кінетичний(і) параметр(и)	Референтний препарат (P)				Тестовий препарат (T)			
	N	AM	SD	CV%	N	AM	SD	CV%
AUC _{0-τ(ss)} (нг*год/мл)	66	997,79	229,833	23,03	66	935,34	242,694	25,95
C _{max(ss)} (нг/мл)	66	105,13	25,345	24,11	66	97,77	32,756	33,50
C _{min(ss)} (нг/мл)	66	16,58	5,626	33,93	66	18,07	5,985	33,12
C _{avg(ss)} (нг/мл)		41,57	9,576	23,03		38,97	10,112	25,95
*T _{max(ss)} (год)	66	5,00 (3,00 – 6,50)			66	4,50 (3,00 – 8,50)		
Коливання (%)	66	215,44	45,329	21,04	66	204,02	49,144	24,09
Амплітуда коливання (%)	66	586,78	237,386	40,46	66	483,29	227,568	47,09
K _{el(ss)} (л/год)	66	0,07	0,023	33,46	66	0,06	0,021	33,58
t _{1/2(ss)} (год)	66	11,48	4,759	41,45	66	12,66	5,866	46,34

*: Дані медіани та діапазону повідомлено.

Параметр(и)	Геометричне LSM Тестового препарату	N	Геометричне LSM Референтного препарату	N	Співвідношення Тестового/ Референтного препарату (%)	90 %-вий ДІ (%)		Внутр. CV (%)
						Нижній	Верхній	
Ln AUC _{0-τ(ss)}	909,29	66	972,16	66	93,53	90,42	96,75	11,67
Ln C _{max(ss)}	93,59	66	102,04	66	91,72	87,40	96,26	16,74

Таблиця 2: Короткий опис фармакокінетичних та статистичних результатів лікування та реплікації бупропіону

Фармако-кінетичний(і) параметр(и)	Референтний препарат (P)				Тестовий препарат (T)			
	N	AM	SD	CV%	N	AM	SD	CV%
Cτ(ss) (нг/мл)	132	18,36	5,974	32,54	13 2	21,43	7,860	36,68

Таблиця 3: Короткий опис фармакокінетичних та статистичних результатів лікування бупропіоном

Фармако-кінетичний(і) параметр(и)	Референтний препарат (P)				Тестовий препарат (T)			
	N	AM	SD	CV%	N	AM	SD	CV%
Cτ(ss) (нг/мл)*	66	18,51	6,185	33,42	66	21,96	8,153	37,13

Фармако-кінетичний(і) параметр(и)	Референтний препарат (P)				Тестовий препарат (T)			
	N	AM	SD	CV%	N	AM	SD	CV%
Cτ(ss) (нг/мл)#	66	18,21	5,800	31,84	66	20,90	7,582	36,27

* Концентрації перед введенням на 8 день вважаються значеннями C_{тау}
 # Концентрації через 24 години після введення на 9 день вважаються значеннями C_{тау}
 Примітка: У цьому дослідженні параметр C(ss) був розрахований з використанням значень C_рd на 8 день та зразка через 24 години після введення кожного періоду. Отже, в цьому дослідженні було отримано всього чотири значення C(ss).

Параметр	Геометричне LSM Тестового препарату	N	Геометричне LSM Референтного препарату	N	Співвідношення Тестового/Референтного препарату (%)	90 %-вий ДІ (%)		Внутр. CV (%)		
						Нижн.	Верх.	Реф.	Тест.	Комб.
LnCτ(ss) ^a	20,10	66	17,41	66	115,40	110,57	120,44	15,16	22,97	21,24

^a: Критерії БЕ C_{тау} були проаналізовані реплікативно, так як Cτ(ss) був розрахований з використанням значень C_рd на 8 день та зразка через 24 години після введення кожного періоду. Отже, в цьому дослідженні було отримано всього чотири значення C(ss). Таким чином, була використана реплікативна модель для параметра C(ss).

21. Результати безпеки

Під час дослідження випадків смертей не спостерігалось. Однак суб'єкт № 3020 повідомив про серйозне побічне явище "Відчуття розгубленості" та "Загальне відчуття оніміння/поколювання" 18 травня 2018 р. о 12:00, яке завершилось одужанням 18 травня 2018 р. о 12:30.

Всього у дослідженні було зареєстровано 63 побічних явищ. Повідомлялося про 32 побічних явищ (пов'язаних з 20 суб'єктами) при введенні тестового препарату, та про 31 побічне явище (пов'язане з 25 суб'єктами) – при введенні референтного препарату. З 32 побічних явищ, про які повідомлялося при введенні тестового препарату, дослідник визнав 26 побічних явищ пов'язаними з досліджуванним препаратом, а 6 – не пов'язаними з ним. З 31 побічного явища, про які повідомляли при введенні референтного препарату, дослідник визнав 26 побічних явищ пов'язаними з досліджуванним препаратом, а 5 – не пов'язаними з ним.

З 63 повідомлених побічних явищ 46 були легкими за інтенсивністю, а 17 – помірними. Усі зареєстровані побічні явища завершилися повним одужанням без будь-яких наслідків, окрім одного (тобто Суб'єкт № 3039 – Підвищений рівень АЛТ),

	<p>результат якого невідомий, так як надалі спостерігати за суб'єктом не було можливості.</p> <p>Під час дослідження випадків смертей не спостерігалось.</p> <p>На підставі огляду клінічних та лабораторних даних про безпеку було виявлено, що і тестовий, і референтний препарати є безпечними та мають добру переносимість.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>За результатами "Тестовий препарат (Т)" Бупропіону гідрохлорид таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг виробництва Здравле АД Лесковац, Сербія є біоеквівалентним "Референтному препарату (Р)" Елонтрил® таблетки з модифікованим вивільненням, по 150 мг (бупропіону гідрохлорид) виробництва Аспен Бад-Ольдесло ГмбХ Індустріштрассе 32 у здорових, дорослих суб'єктів за умов прийому натщесерце у стані рівноваги.</p> <p>Було виявлено, що і тестовий, і референтний препарати є безпечними та мають добру переносимість.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

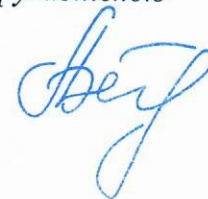
Алгімантас Кунстис /підпис/

(підпис)

(ПІБ)

/печатка/ ЗАТ «Фармліга», Вільнюс,
Республіка Литва

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною



КОПІЯ ВІРНА



Annex 30
to the Order of expert evaluation conduction
of registration materials on medicinal
products submitted to state
registration (re-registration), as well as
expert evaluation of materials on making
amendments to registration materials
during validity term of
Registration Certificate
(point 4 section IV)

**REPORT
on clinical trial**

1. Name of medicinal product (if available - Registration Certificate number)	BUPRINOL, modified-release tablets, 150 mg
2. Applicant	UAB "Farmlyga", Republic of Lithuania
3. Manufacturer	BALKANPHARMA – DUPNITSA AD 3 Samokovsko Shosse Str., Dupnitsa, 2600 Bulgaria
4. Conducted studies:	yes no if no, justify
1) type of medicinal product, for which registration has been conducted or planned	This application is for generic.
5. Full name of clinical trial, code number of clinical trial	ACT-16168 An open label, randomized, single dose, steady state, two way crossover bioequivalence study of Bupropion hydrochloride modified release tablets, 150 mg in healthy human, adult subjects under fasting conditions.
6. Clinical trial phase	Phase 1, Bioequivalence Study
7. Period of clinical trial conduction	07/05/2018-08/06/2018
8. Countries where clinical trial has been conducted	USA
9. Number of enrolled population	80
10. Aim and secondary goals of clinical trial	

КОПІЯ ВІРНА

[Handwritten signature]

[Handwritten mark]

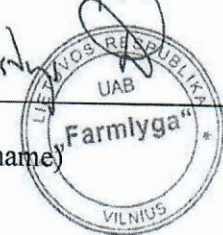
11. Design of clinical trial	
12. Main criteria for enrollment	Healthy volunteers aged between 25 to 55 years (both inclusive), having a body mass index between 18.5 and 30.0 kg/m ² (both inclusive) and weighing at least 50 kg, calculated as (weight in kg)/ (height in m) ² without evidence of underlying disease or clinically significant abnormal laboratory values at screening and who voluntarily consented to participate in the study.
13. Investigated medicinal product, method of administration, strength	
14. Reference product, dose, method of administration, strength	Elontril 150mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung Bupropionhydrochlorid
15. Concurrent therapy	
16. Criteria for efficiency assessment	
17. Criteria for safety assessment	
18. Statistical methods	The statistical analysis of log-transformed pharmacokinetic parameters was performed using SAS® software, version 9.4., Descriptive Statistics, Analysis of Variance, Ratio Analyses and Confidence Intervals
19. Demographic indicators of the investigated population (gender, age, race, etc.)	
20. Results of efficiency	
21. Results of safety	There were no deaths observed in the study. However, for subject no. 3020 a serious adverse event of "Feeling Confused" and "Generalized numbness/Tingling Sensation" was reported on 18/May/2018 @12:00 which was resolved on 18/May/2018 @12:30. A total of 63 adverse events from 34 subjects were reported in the study. 32 adverse events (related to 20 subjects) were reported with test product administration and 31 adverse events (related to 25 subjects) were reported with reference product administration. Out of 32 adverse events reported with administration of test product, 26 adverse events

КОПІЯ ВІРНА

	<p>were deemed by the Investigator as related to the study product and 06 adverse events were deemed by the Investigator as not related to the study product.</p> <p>Out of 31 adverse events reported with administration of reference product, 26 adverse events were deemed by the Investigator as related to the study product, 05 adverse events were deemed by the Investigator as not related to the study product.</p> <p>Out of 63 adverse events reported, 46 adverse events were mild in intensity, 17 adverse events were moderate in intensity. All the reported adverse events were resolved completely without any sequelae except one adverse event (<i>i.e.</i> Subject no. 3039 – Elevated ALT) resolution is unknown as subject is lost to follow up.</p> <p>There were no reports of deaths observed during the study.</p> <p>Based on the review of the clinical and laboratory safety data, both the test and reference product were found to be safe and well tolerated.</p>
22. Conclusion (assessment)	<p>Based on the results, the ‘Test Product (T)’ Bupropion hydrochloride modified release tablets, 150 mg manufactured by Zdravlje AD Leskovac, Serbia is bioequivalent to the ‘Reference Product (R)’ Elontril® 150 mg Tabletten mit veraenderter Wirkstofffreisetzung (Bupropionhydrochlorid) manufactured by Aspen Bad Oldesloe GmbH Industriestrasse 32 in healthy, adult, human subjects under fasting conditions in steady state.</p> <p>Both the test and reference product were found to be safe and well tolerated.</p>

Applicant (Registration Certificate holder)

Algimantas Kuprys
 (signature)
 (surname, name, father's name)



КОПІЯ ВІРНА

